

Année 1954

N°

1065

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Monsieur BENISSAD Ferhat

né le 18 Octobre 1928

à AIT-ABBAS par MICHELET (ALGER)

Présentée et soutenue publiquement le

1954

" SUR LES ESSAIS DE VACCINATION
CONTRE LA POLIOMYELITIS ANTERIEURE
AIGUE "

Président : M. JOANNON, Professeur.

1954

FACULTE de MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : B E N I S S A D

Prénom : Ferhat

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

BENISSAD (Ferhat) -
Sur les essais de
vaccination contre la
poliomyélite ante-
rieure aiguë - Paris
1954.
(Th.méd. Paris 1954)
N°

BENISSAD (Ferhat) -
Sur les essais de
vaccination contre la
poliomyélite ante-
rieure aiguë - Paris
1954.
(Th. méd. Paris 1954)
N°

BENISSAD (Ferhat) -
Sur les essais de
vaccination contre la
poliomyélite ante-
rieure aiguë - Paris
1954.
(Th. méd. Paris 1954)
N°

BENISSAD (Ferhat) -
Sur les essais de
vaccination contre la
poliomyélite ante-
rieure aiguë - Paris
1954.
(Th.méd. Paris 1954)
N°



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552216_0018

Année 195.

N° -----

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

P A R

Monsieur BENISSAD Ferhat

né le 18 Octobre 1926

à AIT-ABBAS par MICHELET (ALGER)

Présentée et soutenue publiquement le

195.

" S U R L E S E S S A I S D E V A C C I N A T I O N
C O N T R E L A P O L I O M Y E L I T E A N T E R I E U R E
A I G U E "

Président : M. JOANNON, Professeur.



M. BAUDOUIN,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN.....Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESEUR.....Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER. (G.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE. (A)
Bactériologie.....	GASTINEL. (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT. (P.)
Biologie médicale.....	VERNE. (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN. (R.)
Carcinologie.....	OBERLING. (C.)
Chimie médicale.....	N.....
	(Hôtel-Dieu..... BROCCQ. (P.)
Cliniques chirurgicales... (Broussais.....	DE GAUDART D'ALLAINES. (F.)
	(Salpêtrière..... MONDOR. (H.)
	(Cochin..... QUENU. (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE. (R.)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT. (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	FEVRE. (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose.....	BERNARD. (E.)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS. (D.)
Clinique de puériculture.....	LELONG. (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS. (R.)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER. (P.)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE. (T.)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses.....	MOLLARET. (P.)

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	MM. DELAY. (J.)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO. (P.)
(Hôtel-Dieu.....	BENARD. (H.)
Cliniques médicales.... (Bichat.....	LAROCHE. (G.)
(Cochin.....	MOREAU. (R.)
(Broussais.....	DE GENNES. (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON. (L.)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLERY-RADOT. (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition....	BOULIN. (R.)
(Tarnier.....	LANTUEJOUL. (P.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque.....	LEVY-SOLAL. (E.)
(Port-Royal.....	IACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique.....	VELTER. (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	AUBIN. (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)...	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile.....	HEUYER. (C.)
Clinique rhumatologique et sociale.....	COSTE. (F.)
Clinique stomatologique.....	DECHAUME. (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SENEQUE. (J.)
Clinique thérapeutique médicale.....	LEMAIRE. (A.)
Clinique urologique.....	FEY. (B.)
Embryologie.....	GIROUD. (A.)
Génétique.....	IAMY. (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie..	MOUQUIN. (M.)
Histologie.....	CHAMPY. (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance..	CATHALA. (J.)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON. (C.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE. (H.)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE. (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD. (H.)
Pathologie chirurgicale.....	MENECAUX. (G.)
Pathologie exotique.....	LAVIER. (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	LELEGRE. (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel).....	MERKLEN. (F.-P.)
Pathologie médicale.....	BARIETY. (M.)
Pathologie et thérapeutique générales.....	GARCIN. (J.)
Pédiatrie Sociale.....	MARIE. (J.)
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD. (R.)
Physico-Chimie médicale (chaire à titre personnel).....	DOGNON. (A.)
Physiologie.....	BINET. (L.)
Physique médicale.....	STROHL. (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ. (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique.....	TORPIN. (R.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

MM.

Anatomie..... (DEBEYRE. (J.)
(DELMAS. (A.) Pr.s.ch.
(N....
Anatomie (GAUTHIER-VILLARS.
pathologique.. ((Mlle P.) Pr.s.ch.
(BUSSER. (F.)
(GOUYGOU (C.)
Bactériologie. (FASQUELLE. (R.)
(NEVOT. (A.)
Biologie
médicale..... BOURLIERE. (F.)
(ETTORI. (J.) Pr.s.ch.
Chimie médicale (JAYLE. (M.F) Pr.s.ch.
(SCHAPIRA. (G.)
Dermato-Syphiligraphie. DUPERRAT. (F)
(BULLIARD. (H) Pr.s.ch.
Histologie.... (COUJARD. (R.)
(N....
Hydrologie.... DEBRAY. (C.)
Hygiène..... (BOYER. (J.)
(DEPARIS. (M.)
Médecine légale (DEROBERTE. (L.)
et du travail... (GAULTIER. (M.)
(HADENGUE. (A.)
Neurochirurgie DAVID (M.)
Neurologie.... SEZE (S. de)
(GRASSET. (J.)
(LEPAGE. (F.)
(MAYER. (M.)
Obstétrique (MERGER. (R.)
(MORIN. (P.)
(RAVINA. (J.)
(VARANGOT. (J.)

Ophthalmologie. (OFFRET. (G.)
(DESVIGNES. (P.)
Orthopédie.... JUDET. (R.)
(HALPHEN. (E.) Pr.s.ch
Oto-rhino- (AUBRY. (M.)
laryngologie. (MADURO. (R.)
Parasitologie. (BRUMPT. (L.)
(CHABAUD. (A.)
(ABOULKER. (P.)
(BAUMANN. (J.)
(GOSSET. (J.)
(HUGUIER. (J.)
(LAURENCE. (G.)
Pathologie (LEGER. (L.)
chirurgicale. (LORTAT-JACOB. (J.)
(OLIVIER. (CL.)
(PADOVANI. (P.)
(POILLEUX. (M.)
(ROUX. (M.)
(RUDLER. (J.-C.)
(VERNE. (J.-M.)
Pathologie expérimentale. N....
(BERNARD. (J.)
(BOUDIN. (G.)
(CASTAIGNE. (P.)
(CONTE. (M.)
(DECOURT. (J.)
(DOMART. (A.)
(DREYFUS (Gilbert)
Pathologie (FAUVERT. (R.)
(HAMBURGER. (J.)
médicale... (KOURILSKY. (R.)
(LAMOTTE. (M.)
(LAROCHÉ. (C.)
(MILLIEZ. (P.)
(PEQUIGNOT. (H.)
(PERRAULT. (M.)
(RAMBERT. (P.)

MM.	MM.
Pathologie (THIEFFRY (St.) médicale... (TURIAT. (J.) (JOSEPH. (R.) Pédiatrie... (LAPLANE. (R.) (N...	Pneumo-Phtisiologie. KREIS. (B.) Psychiatrie..... BARUK. (H.) Psychiatrie infantile MICHAUX. (L.) Stomatologie..... (CERNEA. (P.) (CHAPUT. (Mme A) Thérapeutique..... PERRAULT chargé de l'enseignement Urologie..... KUSS. (R.)
Pharmacologie (LEVY (Mlle J.) Pr.s.ch. (CHEYMOL (J.H) Pr.s.ch.	
Physiologie. (BARGETON (D) Pr.s.ch. (PARROT. (J.L.)	
Physique (DJOURNÉ. (A.) Pr.s.ch. médicale.... (COUGEROT. (L.)	

III - PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

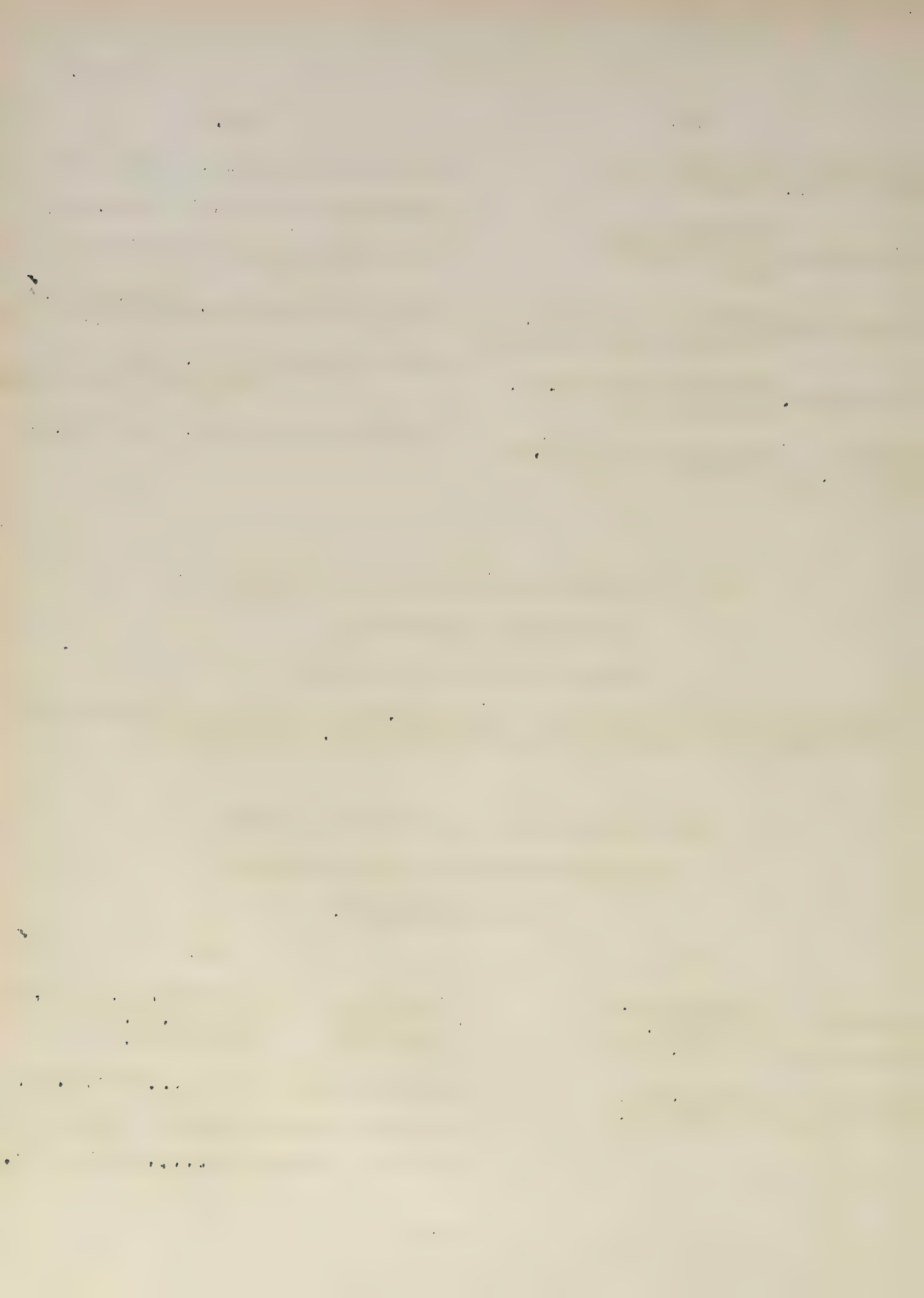
MM. BRINDEAU. (A.) (Obstétrique), GATELLIER. (J.) (Clinique chirurgicale),
LE LORIER. (V.) (Obstétrique), VAUDESCAL. (R.) (Obstétrique)

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.	MM.
Clinique (AMELINE. (A.) chirurgicale (PATEL. (J.) (SICARD. (A.)	Clinique (HAGUENAU. (M.) Pr.s.ch. médicale (MARCHAL. (G.) (SOULIE. (E.)
Clinique (BROUET. (G.) médicale... (CACHERA. (R.)	Clinique obstétricale... ECALLE. (G.) Clinique ophtalmologique RENARD. (G.) Clinique urologique..... COUVELAIRE. (R.)



MM.

Secrétaire général de la Faculté.....MOREL.(J.)
Secrétaire.....Mlle CHAINTREUIL.(G.)

Conservateur, chargé de la direction.....Docteur HAHN.(A.)
Conservateur.....Mlle GOICHON
(Mlles DUMAITRE.(P.),
Bibliothécaires.....(LE NOIR.(G.)
(METIN.(F.)
(QUIEVREUX.(E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté
que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en-
tend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Je dédie cette thèse à la mémoire
de mon PERE,

A RABAH (in Memoriam)

A mon FRERE

qui m'a élevé depuis ma plus tendre enfance et
m'a permis d'atteindre mon idéal au prix d'un
noble dévouement et de durs sacrifices -
bien faible témoignage de mon affectueuse
reconnaissance.

A ma MERE

qui m'a toujours béni

A ma SOEUR

qui m'a toujours entouré de son affection

A mes NIECES et NEVEUX
et à leur MAMAN

A ma FEMME

modèle de bonté et de tendresse
avec tout mon amour

A mes ENFANTS

A mes BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur JOANNON
Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive
Officier de la Légion d'Honneur

qui nous fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse

Respectueux hommages

A Monsieur le Docteur M. DEPARIS
Professeur Agrégé à la Faculté de
Médecine.

Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a aidé de ses précieux conseils pour la mener
à terme.

Qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre affectueuse et respectueuse gratitude.

A nos Maîtres de la Faculté
et des Hôpitaux de MONTPELLIER

A nos Maîtres de la Faculté
et des Hôpitaux de PARIS

I

- AVANT-PROPOS -

La poliomyélite est une des affections qui alarment le plus les organisations nationales et internationales de la Santé. Si cette redoutable infection qui sévit sous forme d'épidémies sévères ou de cas sporadiques "n'est plus ou à peine une maladie nerveuse...", la catastrophe vitale et sociale réside toujours dans l'hypothèse paralytique" et elle demeure toujours un fléau mondial. Pour souligner la gravité du problème notons :

- a) qu'à l'heure actuelle, le virus poliomyelitique n'épargne aucune contrée du globe et on le retrouve sous toutes les latitudes - depuis les Esquimaux du Canada et de l'Alaska à 60° latitude Nord et - 40° C jusqu'aux îles Hawaï, Gilbert, Ellice, Tahiti...

- b) que dans la plupart des pays, les statistiques soulignent l'augmentation de ses ravages et chaque année de cruelles épidémies sont signalées :

De 18.000 cas enregistrés dans le monde en 1940, nous passons au chiffre annuel de 100.000 en 1952 et en 1953.

En France les chiffres ne sont pas moins impressionnants. Depuis 1940 on peut relever

les chiffres suivants :

- 1947 : 342	- 1949 : 1957	- 1952 : 1665
- 1948 : 1800	- 1950 : 1979	- 1953 : 2000
- 1946 : 1551	- 1951 : 1493	

- c) qu'il n'existe pas de traitement efficace et les malades qui échappent à l'issue fatale restent paralysés pour le restant de leur vie.

°

°

°

A l'inverse de ce qui s'est produit pour beaucoup de maladies infectieuses, la fièvre typhoïde notamment, la prophylaxie de la poliomyélite par l'Hygiène générale a été bien décevante. Les gros efforts entrepris dans ce domaine n'ont pas influencé d'une façon favorable l'endémie poliomyétique. En prenant au maximum toutes les précautions d'hygiène classique, on ne fait que retarder l'âge d'apparition de la maladie, - qui est bien plus grave chez l'adulte et l'adolescent - on empêche le contact des sujets avec le virus et partant, l'immunité naturelle.

C'est une maladie des pays aisés.

°

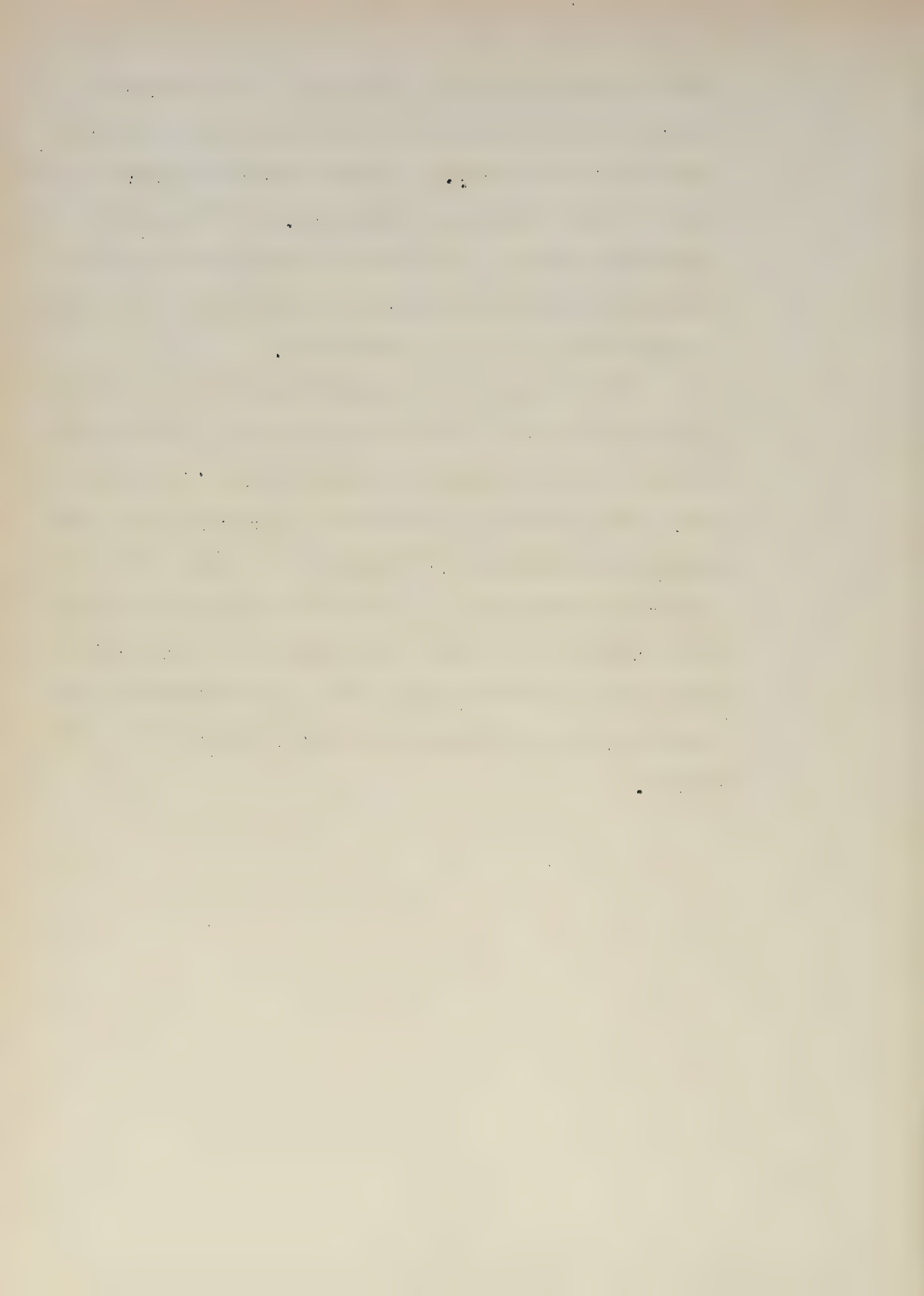
°

°

On comprend que la recrudescence de cette maladie,

"cette marée montante", ait incité les chercheurs à un nouvel effort afin d'en mieux connaître les principes et de ce fait de découvrir une thérapeutique curative ou mieux préventive efficace. De fait, depuis de nombreuses années, des travaux considérables lui sont consacrés aux Etats-Unis comme en France, en Angleterre comme dans les Pays Scandinaves.

Mais si tous ces travaux n'ont pas eu pour résultat la découverte d'un traitement de la poliomyélite, il reste que les progrès réalisés dans l'étude des virus, l'état actuel des recherches immunologiques concernant le mécanisme d'invasion et le mode de développement de l'infection, jettent une certaine lueur sur cette terrible affection et ouvrent des perspectives nouvelles et encourageantes sur les possibilités de lui opposer un traitement préventif efficace et inoffensif.



II

- HISTORIQUE -

Rappelons rapidement les principaux faits importants qui ont marqué l'histoire de la poliomyélite. Si certains ont cru voir dans certains indices de l'iconographie égyptienne, les manifestations de la maladie à l'époque des pharaons, en fait, ce n'est qu'en 1840, pour la première fois, que HEINE individualisa à STUTTGART la "paralysie aiguë des enfants". DUCHENNE de BOULOGNE en affirma l'origine spinale en 1855 et VULPIAN montra les lésions cellulaires des cornes antérieures de la moelle.

- MEDIN en étudiant les épidémies de Suède de 1887 à 1890 affirma la nature contagieuse de la maladie, entrevue auparavant, en 1885, par CORDIER lors des épidémies de la Région Lyonnaise.

- En 1909 LANDSTEINER et POPPER reproduisent la maladie humaine chez le *Macacus rhesus* par inoculation intrapéritonéale d'une émulsion de moelle épinière d'enfants morts de poliomyélite.

- En 1910 NETTER et LEVADITI constatent que le sérum de convalescents renferme des anticorps neutralisant le virus in vitro.

- En 1912 WERNSTEDT souligne l'existence d'une immunité acquise, individuelle ou collective, à la poliomyélite.

- Vers 1929 KLING, puis KLING. LEVADITI et LEPINE défendent l'hypothèse d'une contamination par voie digestive.

- En 1939 ARMSTRONG transporta le virus type LANSING, du singe au cotton-rat (*Sigmodon hispidus*). Ce virus adapté au rat pouvait repasser au singe et mieux encore était adaptable à la souris blanche.

- En 1950, l'existence d'au moins trois types antigéniques du virus poliomyélitique a été expérimentalement vérifiée par I.MORGAN, BODIAN, HOWE et MORGAN.

Le rôle de réservoir de virus a été attribué à des mouches, puis tout récemment au Merion (*Meriones Shawi*), à la taupe, pour expliquer l'éclosion des cas sporadiques de la maladie.

Dans la période de l'après-guerre et dans le domaine de la prévention de la poliomyélite, deux faits fondamentaux dominant le problème.

Ce sont, d'une part :

- la découverte de la culture des virus in vitro sur culture de tissus non nerveux,
- les essais de vaccination, d'autre part.

III

- LES ESSAIS DE VACCINATION -

Le problème consiste à créer une immunité contre les trois types de virus sans courir le risque de payer, à l'immunisation naturelle, le lourd tribut que représentent les cas paralytiques qui surviennent chez un petit nombre d'individus naturellement infectés.

Vieille depuis une vingtaine d'années, une première tentative de vacciner contre la poliomyélite s'est terminée tragiquement pour l'auteur et les "vaccinés".

Il existe deux méthodes de base d'immunisation contre une maladie infectieuse:

- l'une consiste à provoquer une immunisation par inoculation d'une grande quantité d'antigène préformé d'un agent infectieux ou bien complètement inactivé ou tué, ou d'en utiliser un dérivé chimique judicieux,

- par l'autre, on essaie de créer une infection légère et infraclinique au moyen d'un agent infectieux ayant des relations antigéniques avec l'agent causal (vaccination Jennerienne) ou au moyen d'un variant avirulent de l'agent infectieux (souche 17 D dans la vaccination contre la fièvre jaune).

Les avantages de la première méthode résident dans l'utilisation d'un matériel tué et non infectieux.

Parmi les inconvénients il faut retenir la nécessité de grandes quantités d'antigènes pour obtenir une immunisation convenable, car l'immunisation obtenue est généralement transitoire et l'on sait que dans le cas de la poliomyélite, vu le décalage de l'âge de la maladie qui devient de la sorte plus grave, et la diminution des immunisations naturelles, il y a lieu de chercher à obtenir une protection efficace toute la vie.

Dans la deuxième méthode, de petites doses de vaccin sont suffisantes et l'infection infraclinique qui en résulte confère une immunité assez prolongée. En revanche l'usage d'un agent vivant requiert une étude méticuleuse et minutieuse pour affirmer son innocuité en vue d'une large utilisation et aussi un contrôle sévère de sa culture avant d'éliminer tout mutant indésirable.

°

°

°

En matière de poliomyélite trois types de vaccins ont été expérimentés.

- a) le vaccin "tué" de SALK à PITTSBURGH,
- b) le vaccin par virus atténué après adaptation aux rongeurs de KOPROWSKY,
- c) le vaccin par virus fixé au lapin (variant avirulent) de G.BLANC et L.A.MARTIN.

Avant d'étudier plus en détail ces divers essais de vaccination il convient de rappeler les deux découvertes, déjà citées, de ces dernières années qui marquent une étape importante dans l'étude des problèmes d'immunisation et du virus poliomyelitique en général

1) la découverte de culture du virus sur tissus n'appartenant pas au système nerveux.

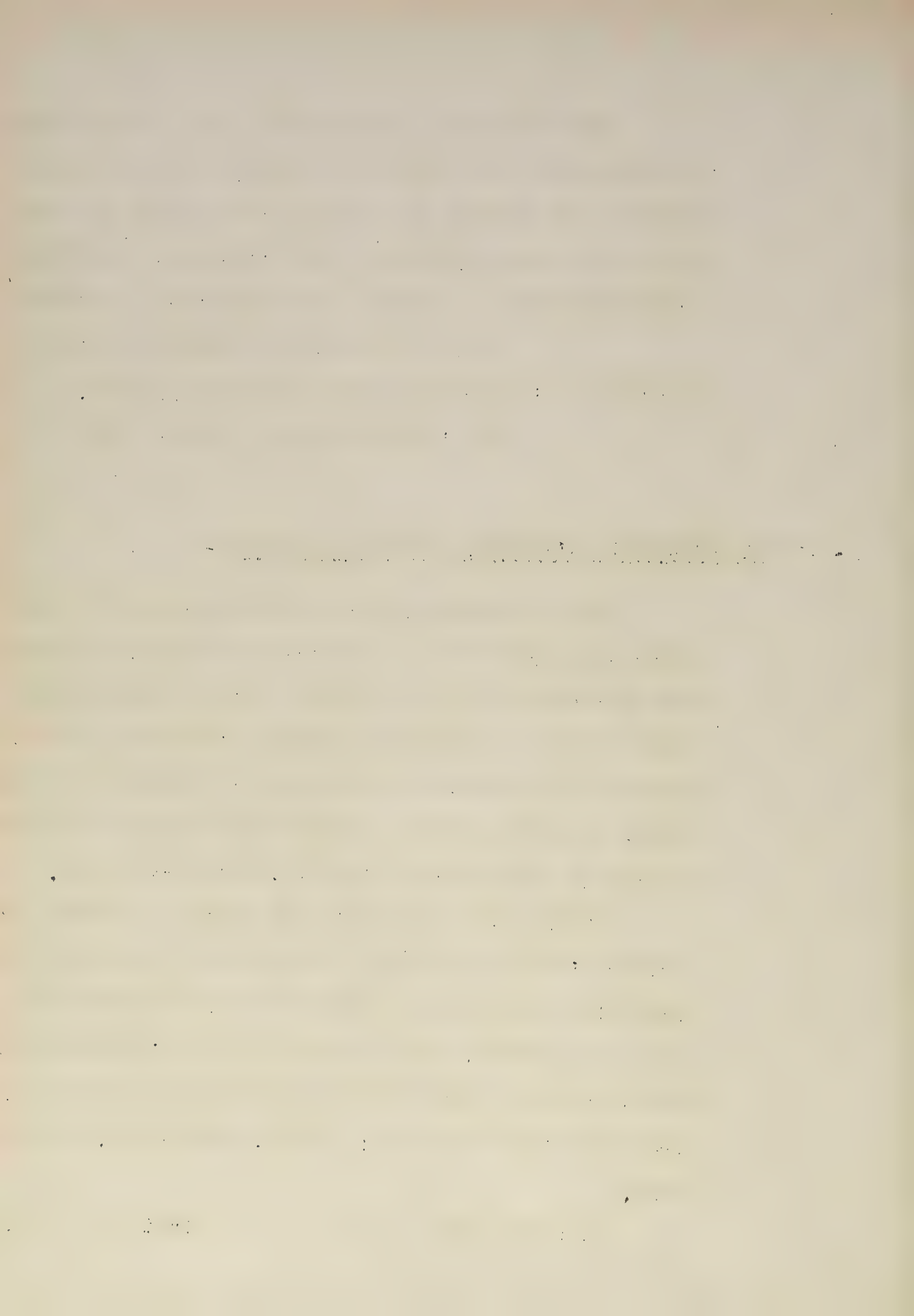
2) l'adaptation du virus au lapin

- 1°) LA DECOUVERTE d'ENDERS, ROBBINS et WELLER -

Aussi longtemps que le système nerveux de certains animaux était le seul milieu de culture du virus, les quantités de virus obtenues étaient trop faibles pour fournir les grandes quantités d'antigènes nécessaires pour stimuler les réponses d'immunisation et le danger de provoquer des encéphalomyelites par des inoculations de tissu nerveux infecté, était trop grand.

ENDERS allant plus loin que SABIN et OLITSKY est parvenu d'abord à cultiver le virus sur des tissus embryonnaires humains, notamment sur des fragments de peau et de muscle, puis les difficultés d'approvisionnement en tissus embryonnaires l'amènèrent à cultiver le virus sur tissus adultes : utérus, testicules, prépuce, reins.

Les trois types de virus parent ainsi être cul-



tivés. La souche LANSING a pu supporter 21 passages successifs sur peau et muscle embryonnaires humains, ce qui représente 378 jours de culture continue dans des tissus non nerveux; résultat identique sur prépuce adulte (226 jours de culture). La souche BRUNEHILDE a été cultivée assez facilement, tandis que pour la variété LEON la culture fut plus difficile.

A la suite de cette découverte, communiquée au 2ème Congrès international de COPENHAGUE en 1951 - communication jugée la plus importante du Congrès - de nombreux chercheurs ont repris la technique de ENDERS et y ont apporté de nombreux perfectionnements :

SMITH, SALK, SYVERTON réussirent la culture sur testicules de singes.

CHAMBERS, SMITH et EVANS effectuèrent une série de 9 passages du virus MM sur tissu testiculaire de souris.

LEPINE et ses collaborateurs utilisèrent des amygdales et du tissu cellulaire sous-cutané provenant d'interventions chirurgicales.

Plus récemment, ENDERS a montré que le liquide amniotique bovin peut remplacer avantageusement la solution saline et le sérum utilisé précédemment pour la culture des tissus humains destinés à permettre la croissance des virus poliomyelitiques en tubes roulants : on obtient ainsi de plus grandes quantités de virus - d'où économie de temps -, et on arrive à en déceler dans

matériel très peu riche - d'où plus grande précision.

D'autre part, MILLER a obtenu des cultures sur boîtes de ROUX remplaçant les tubes roulants de ENDERS.

On saisit toute l'importance de cette mise au point de culture sur tissus non nerveux in vitro - elle permet l'isolement du virus à partir de produits infectés, sa perennité en dehors de l'organisme animal, le titrage de son pouvoir infectant, la classification du type de virus et l'essai de différents agents thérapeutiques.

Elle a permis à des laboratoires au personnel qualifié mais aux ressources limitées de se livrer à des recherches plus étendues sur le virus. 600 singes, de l'avis de ENDERS, auraient été nécessaires pour obtenir, au moyen des méthodes habituelles, les résultats auxquels il a abouti par culture sur tissus. D'autre part, et surtout, il a été possible d'obtenir de grandes quantités de virus et de réaliser de meilleures conditions, qu'à partir de tissu nerveux infecté, pour mener les expériences sur l'immunité. Il a été prouvé aussi que le virus ainsi obtenu était capable de produire une immunité active chez des animaux d'expérience. La propagation du virus de culture de tissus peut faire apparaître des variants, des mutants au pouvoir infectant très faible sur les animaux inférieurs et ce fait a permis d'envisager la possibilité d'obtenir

des "variants" dont la faible virulence autoriserait la préparation de vaccins spécifiques.

D'autre part, en utilisant les méthodes de sero-neutralisation, on pourrait éventuellement vacciner contre la poliomyélite, seulement les individus justiciables de cette prophylaxie.

- 2°) LES RECHERCHES de G.BLANC et L.A.MARTIN

NEWIN et BITTMAN en 1924, puis FANBROTTIER en 1925 n'ayant pu reproduire la poliomyélite chez le lapin avaient conclu au rejet de cet animal en tant qu'animal d'expérience.

G.BLANC et L.A.MARTIN eurent le mérite en 1947, au cours d'une série d'expériences portant sur 600 lapins, de fixer le virus poliomyélitique au lapin. Le virus détermine chez cet animal une maladie générale, avec pour symptôme constant une réaction thermique, transmissible en série indéfinie.

La neutralisation in vitro du virus lapin par du sérum de convalescent de poliomyélite homme ou singe, la protection du singe au moyen de ce "virus lapin" contre une atteinte ultérieure par le "virus singe"; l'identité antigénique entre les deux virus montre que le virus fixé au lapin, sans toutefois reproduire la maladie humaine, est bien un virus poliomyélitique et "le fait - écrivaient les auteurs en 1948 - que le

virus lapin inoculé par une voie différente de la voie cérébrale ne provoque chez le singe aucun trouble nerveux, incite à rechercher s'il sera possible d'utiliser un tel virus dans un but prophylactique."

- A) LES ESSAIS EXPERIMENTAUX -

C.E.SCHWERDT, G.W.A. DICK, R.M. HERRIOTT, et H.A. HOWE, travaillant sur des sigmodons, ont utilisé du virus inactivé par le formol. Ce virus inactivé en dilution, à la dose de 3 cc, a permis de protéger 50% des sigmodons contre l'inoculation intracérébrale d'épreuve. Les cottons-rats peuvent également être immunisés avec des suspensions de système nerveux central de rat contenant du virus inactivé par la lumière ultraviolette ou par un bombardement électronique. L'usage des moutardes azotées ou soufrées pour inactiver le virus ne permet pas de conserver le pouvoir antigénique en détruisant le pouvoir infectant.

D'autre part, le vaccin LANSING est 125 à 5.000 fois plus efficace que le vaccin inactivé par le formol.

°

°

°

Après adsorption sur hydroxyde d'alumine ou sur phosphate d'aluminium (et après irradiation ultraviolette), deux souches de virus (Souche A K provenant d'un cas de poliomyélite classique et Souche F appartenant au groupe Col S K) sont inoculées par voie intracérébrale au singe. Elles ne provoquent aucune paralysie. Des Macacus rhesus sont vaccinés au moyen d'une injection intracérébrale ou deux ou trois injections intramuscu-

laires de ce virus inactivé. 50% d'entre eux sont protégés contre l'injection d'épreuve par voie intracérébrale. Des souris "vaccinées" par voie intrapéritonéale ont élaboré des anticorps neutralisants.

°

° °

Des chimpanzés et même les singes inférieurs pouvant être immunisés par ingestion de virus ou du moins présenter un état de porteur sain et héberger dans leur sérum des anticorps neutralisants, J.L.MELNICK et N.LEDINKO ont voulu établir un rapport entre l'état d'immunité et la présence de ces anticorps :

- 31% des *Macacus cynomolgus* infectés par voie orale par la souche YALE/SK présentèrent des paralysies.

- 63% présentèrent des anticorps dans leur sérum mais 18% seulement de ce groupe résistèrent à l'inoculation d'épreuve par voie nasale ou cérébrale.

- 37% n'eurent pas d'anticorps et 75% d'entre eux succombèrent à l'inoculation d'épreuve.

Les animaux immunisés ne présentèrent aucune lésion du système nerveux.

Si ces expériences montrent que l'ingestion de virus vivant peut produire un état d'immunité sans provoquer de maladie, ni de lésions nerveuses, leur essai

sur l'homme ne pouvait se concevoir dans les mêmes conditions.

°

°

°

J.L.MELNICK a montré que les deux souches YALE SK et LANSING, administrées par voie orale au *Macacus Cynomolgus*, tout en appartenant au même groupe antigénique, présentent des différences quant à leur pouvoir de faire apparaître des anticorps. Sur les 21 singes infectés avec la souche LANSING, aucun ne forma des anticorps. Sur 20 singes infectés avec YALE SK, l'un se paralysa et sur les 19 autres qui n'eurent pas de maladie apparente, 12 élaborèrent des anticorps. Les deux souches étant capables de faire apparaître des anticorps après inoculation par voie parentérale J.L.MELNICK suppose que la différence observée pourrait être due à une différence de leur pouvoir envahissant, autrement dit de leur pouvoir pathogène. Il se pourrait de même que les 260 passages sur souris qu'a subis la souche LANSING lui aient retiré la possibilité de provoquer la formation des anticorps chez le singe après ingestion et on arriverait peut être au même résultat en passant un grand nombre de fois la souche YALE SK sur souris.

Les échecs obtenus en utilisant la souche Y SK inactivée par la chaleur montrant que seul le virus

vivant entraîne la formation d'anticorps après infection orale, et MELNICK considérait que cette réaction immunologique était probablement la preuve d'une véritable infection avec multiplication du virus bien qu'elle ne s'accompagne pas d'une maladie apparente.

Outre les causes d'échec déjà signalées, il y a lieu de remarquer que le passage du virus poliomyélitique à travers le tractus digestif suppose le franchissement de la barrière gastrique. L'acidité du suc gastrique semble jouer un rôle dans l'inactivation du virus.

SCHULTZ et ROBINSON ont établi que le virus peut résister dans une solution de chlorhydrate de cystéine à 1 pH de 2,2; LOUNG et SCHWERDT ont trouvé le virus actif après 20' de contact à la température ambiante à des pH allant jusqu'à 1,6. D'après FABER et DONG, une suspension de la souche LANSING est inactivée en 5' à 37° C. à un pH de 1,0 et résiste partiellement pendant deux heures à un pH de 2,0.

Dans une étude récente G.BARSKI et ses collaborateurs de l'Institut Pasteur de PARIS ont montré que "l'inactivation du virus apparaît comme une fonction de l'acidité du suc gastrique" et que "la zone critique de résistance du virus aux pH acides se superpose exactement à la zone des fluctuations physiologiques de l'activité gastrique chez l'homme."

Des facteurs extrinsèques de l'activité sécrétoire pourraient avoir une influence sur l'inactivation du virus; ainsi l'ingestion d'eau, de lait ou de crème qui abaissent la sécrétion gastrique, ont moins de chances d'inactiver le virus qu'un repas complet. Ces hypothèses semblent corroborées par des faits expérimentaux. SABIN, en effet, n'a pu infecter des singes par voie orale avec la souche Y.SK qu'à la condition de leur faire absorber du lait. GEBHARDT et BUCHLLOD ont obtenu des résultats analogues avec la Souche MAHONEY (type I)

HOWE, étudiant la valeur antigénique d'un vaccin inactivé par le formol et contenant les trois types de virus, a opéré sur 10 chimpanzés et 6 enfants de 2 à 5 ans, débiles mentaux.

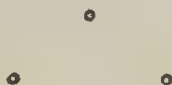
Un premier groupe de chimpanzés reçoit le vaccin sans adjuvant : 2/5 élaborent des anticorps anti-L.NSING.

Le deuxième groupe reçoit le vaccin dans une émulsion, dans le Bayol F et l'arlacel A, quatre présentèrent des anticorps.

Les enfants, tous vaccinés sans adjuvant, élaborèrent également des anticorps anti-LANSING mais à un faible taux. Le virus BRUNEHILDE s'est montré un très mauvais antigène : un enfant sur 6 et un chimpanzé sur 5 présentèrent des anticorps au bout de plusieurs

semaines. Les résultats furent meilleurs pour la Souche LEON, presque tous les singes et tous les enfants élaborèrent des anticorps pour cette Souche.

En fait, la constitution du virus poliomyélique est bien complexe; il semble contenir, outre un antigène spécifique de type, des antigènes spécifiques de groupe, comme le montrent d'ailleurs les réactions de déviation du complément.



Dans une expérience d'un autre ordre, BODIAN a étudié chez le chimpanzé l'effet de la combinaison des immunisations active et passive. Sur un lot de 18 chimpanzés, 9 ont reçu le virus par la bouche et ont été immunisés partiellement par un sérum hyperimmun spécifique. Les 9 autres ont reçu le virus seul.

Dans le 1er groupe il n'y eut aucune manifestation pathologique et aucune viremie (présence dans le sang de l'anticorps passif).

Dans le 2ème groupe, deux animaux présentèrent une infection paralytique; deux autres une infection inapparente non paralytique mais avec des lésions typiques du système nerveux central et présence dans le sang du virus.

Les 18 chimpanzés ont tous présenté du virus

dans leurs selles deux à quatre semaines après l'inoculation et ce à un titre égal chez les uns et les autres. L'anticorps passif n'a donc aucune action sur l'excrétion du virus par les selles. L'anticorps passif semble empêcher ou du moins retarder l'apparition de l'anticorps actif.

°
° °

Au Maroc G.BLANC et L.A.MARTIN ont utilisé pour leur expérimentation le virus lapin.

Tout comme MELNICK, HORTSMANN et NADA LEDINKO, ils considèrent que pour vacciner contre la poliomyélite il faut un virus vaccin vivant et d'une inocuité totale s'il est absorbé per os, ce virus devant créer soit par sa présence (immunité d'infection, prémunition), soit par les modifications humorales ou tissulaires qu'il provoque, un état de résistance de l'organisme contre une réinfection par un "virus des rues".

Le pouvoir pathogène expérimental du virus lapin, étudié sur de jeunes singes de l'espèce *Macacus Sylvanus* (Magot d'Afrique) et sur le Papion de Guinée, s'est montré extrêmement faible pour ces animaux et cela dès les premiers passages du virus au lapin.

Des procédés brutaux d'inoculation ont été utilisés et l'inoculation intracérébrale n'a provoqué qu'une seule fois une infection chez un singe qui mourut

paraplégique le 27ème jour. L'incubation a duré 22 jours; le virus a été isolé du sang les 4, 7, 11 et 23èmes jours; il a été d'autre part retrouvé dans la moelle. Des lésions histologiques discrètes mais lisibles ont également été retrouvées.

Certains singes ont pourtant réagi au point de vue thermique à l'inoculation par voie nerveuse mais aucun ne montra de signes d'atteinte du système nerveux.

Il est bien entendu que l'indifférence du singe à ce virus n'est qu'apparente car ce dernier circule dans le sang d'où il est possible de le réisoler.

Il était alors à prévoir que l'homme ne réagirait pas à un virus apathogène pour le singe si le virus était introduit par des voies peu sévères telles que la voie intramusculaire et surtout la voie orale.

Les premiers essais remontent au mois de juin 1948. Le produit utilisé était une émulsion de moelle de lapin fraîchement préparée et la voie utilisée était la voie intramusculaire. Les six premières expériences ont été faites entre juin 1948 et janvier 1950 sur 21 volontaires qui, après avoir reçu du virus ayant subi des nombres différents de passages sur lapin, ne présentèrent aucune réaction tant locale que générale. Un essai portant sur 20 autres volontaires et 4 enfants de 8 à 12 ans a donné les mêmes résultats : aucune réaction et présence du virus dans le sang.

- B) LES ESSAIS DE VACCINATION CHEZ L'HOMME

1°) - ESSAIS AMERICAINS

Pour la préparation du vaccin, J.E.SALK de PITTSBURGH, utilisa le virus de chacun des trois types immunologiques cultivés dans des cultures de tissu testiculaire et tissu rénal de singe. Ces cultures dont le pouvoir pathogène a été vérifié et titré, ont été traitées par une solution de formol à 4% pendant 10-13 jours, à la température de 1°, la température de 1° ayant été choisie en raison de la faible action du formol sur les qualités antigéniques du virus à une basse température; toutes les solutions de vaccins furent inoculées par voie intracérébrale à des *Macacus Cynomolgus* qui ne présentèrent aucun signe de la maladie. Les échantillons ont été ensuite soumis une nouvelle fois à l'action du formol pendant 24 - 48 heures.

Deux sortes de vaccins correspondant à deux séries d'expériences furent employés; l'un avec adjuvant dans une émulsion huile-eau (Bayol F. Arlacel), utilisé par voie intramusculaire; l'autre en solution aqueuse, utilisé par voie intradermique.

Les premiers essais portèrent sur des malades atteints récemment de poliomyélite, puis divers sujets indemnes de cette affection. Au total 161 sujets furent ainsi "vaccinés".

Parmi ces sujets, il y avait des enfants, des

adolescents et quelques adultes au-dessous de 30 ans. Différents par l'âge, ils l'étaient également du point de vue immunologique, puisque ceux qui avaient eu la poliomyélite possédaient déjà dans leur sérum un taux élevé d'anticorps au moins contre le seul virus responsable de leur maladie, alors que les autres étaient indemnes de cette affection. L'étude immunologique révéla d'ailleurs que leur sérum renfermait un taux d'anticorps plus ou moins important vis à vis d'un ou de plusieurs types de virus. Ces dosages préliminaires étaient nécessaires pour apprécier, en fin d'expérience, la valeur antigénique des vaccins.

-Vaccin en solution aqueuse inoculé par voie intradermique. Deux injections intradermiques ont été pratiquées à 6 semaines d'intervalle, et des prélèvements de sérum furent effectués entre les deux injections et à la 11ème semaine.

Sur 27 sujets, l'expérience fut concluante pour le type LANSING, chez les 25 sujets, le taux d'anticorps s'éleva de 1/8 à 1/256 et les deux autres sujets qui possédaient des anticorps avant la vaccination ont vu le taux de ces derniers augmenter. L'élévation très importante des anticorps débute dès la 1ère injection et persiste longtemps; SALK n'a pas constaté de baisse du taux des anticorps 4 mois 1/2 après l'expérience.

La réponse aux types BRUNEHILDE et LEON a été

moins démonstrative, le vaccin s'étant montré peu actif ou inefficace. Cette différence serait due soit à une mauvaise qualité antigénique des types I et III, soit aux procédés de culture employés, le vaccin type II ayant été préparé à partir d'une culture sur tissu rénal et les deux autres à partir d'une culture sur tissu testiculaire.

- Le vaccin en émulsion huile-eau. Traitées avec le même procédé par le formol, les 3 souches de virus sont réunies dans le même vaccin en une émulsion avec un adjuvant (Bayol F et Arlacel) dont l'efficacité était connue dans la vaccination antigrippale.

Un cm³ de l'émulsion contient 0,1 cm³ de culture de chaque type de virus.

16 sujets furent vaccinés avec 1 cm³ par voie intramusculaire. Le dosage du taux de leurs anticorps eut lieu de 2 à 7 semaines plus tard.

Pour chaque individu il s'est produit une élévation notable et indiscutable des anticorps anti I, anti II, anti III après la vaccination, autrement dit l'injection vaccinale a amené une réaction immunologique.

Les taux des anticorps produits par l'injection vaccinale sont ensuite comparés à ceux que l'on trouve dans le sérum des convalescents de poliomyélite; ils sont aussi abondants chez les "vaccinés" que chez ceux qui ont acquis l'immunité au prix d'une infection. Ce

résultat étant analogue pour les 3 types de virus, car l'effet de l'émulsion huileuse paraît des plus heureuse puisque les souches I et II ont manifesté de bonnes qualités antigéniques.

Il faut souligner d'autre part que de faibles quantités de cultures sont nécessaires pour avoir une réponse immunologique.

L'expérience fut reproduite par la suite sur un plus grand nombre de sujets, pour la plupart des enfants de 3 à 12 ans, et les conclusions de SALK à la suite de cette expérimentation n'ont pas varié : les résultats sont encourageants mais le chemin à parcourir avant d'aboutir à une méthode sûre et certaine de vaccination est encore réellement long.

Sous les auspices de la "National Fondation for Infantile paralysie", une campagne de vaccination par la méthode de SALK a été entreprise cette année aux Etats-Unis et a débuté avec 5000 écoles de PITTSBURGH. L'un des buts de l'expérience est de déterminer combien d'injections sont nécessaires et de fixer leur rythme. Pour ce faire, deux méthodes étaient envisagées.

Dans quelques états américains la moitié des élèves des 1er, 2ème et 3ème degrés, recevront des injections de vaccin de SALK, l'autre moitié recevra des injections de gélatine inoffensive et inefficace.

Dans d'autres états, seuls les enfants du 2ème

degré seront vaccinés, alors que ceux des 1er et 3ème degrés serviront de contrôle statistique.

Il faut remarquer que pour des considérations morales, ce genre d'expérience est difficilement concevable en France. Cet essai portant sur 500.000 enfants aura du point de vue statistique une certaine valeur. Sans conclure, nous pouvons rappeler l'appréciation de SABIN sur les premiers essais du "vaccin tué".

Il estime que la dose de vaccin formolé de 10m3 répétée trois fois et choisie arbitrairement par SALK pour faire apparaître des anticorps pour les 3 types de virus chez un petit nombre d'enfants dont le sérum ne possédait aucun anticorps avant l'inoculation, ne donne aucune indication sur la quantité d'antigène nécessaire pour provoquer une immunité efficace; la persistance des anticorps au-delà de 6 ou 8 mois dans le sérum ne peut être attribuée seulement à l'effet de la vaccination car l'efficacité d'une dose de vaccin est influencée par les renforcements des infections spontanées.

Il souligne la nécessité d'une "standardisation" quantitative du vaccin tué par laquelle on déterminerait les meilleures souches de virus qui, soumises à une bonne technique de complète inactivation, doivent conserver un pouvoir antigénique et un pouvoir de conservation; ainsi, il serait possible d'établir une relation entre la valeur de l'essai d'une préparation donnée et la

quantité minimum requise pour la production régulière de suffisamment d'anticorps qui persisteraient au moins pendant six mois chez des enfants dont le sérum non dilué ne possède aucun anticorps contre aucun des trois types de virus avant l'inoculation.

D'autre part, les vaccins préparés sur cultures de reins de singe pourraient contenir de minimes quantités de protéines qui seraient susceptibles à la suite d'injections répétées et des inoculations de rappel, de créer des réactions néphrotoxiques ou anaphylactiques. L'existence d'un facteur Rh dérivant des erythrorytes des reins de singe mériterait d'être recherchée.

°

° °

De nombreux chercheurs s'orientent de plus en plus vers la production de variants avirulents mais pouvant reproduire l'infection naturelle et l'immunité qui en résulte.

- ENDERS, ROBBINS et WELLER avaient déjà observé, à la suite de leur mémorable découverte qu'une culture du virus du type I, après passages en série sur culture de tissu in vitro, ne produisait plus de paralysies chez le singe même après inoculation intracérébrale.

- SABIN et ses collaborateurs, travaillent sur des singes cynomolgus pour "convertir" des souches hautement virulentes des trois types immunologiques en des variants relativement avirulents.

°

° °

KOPROWSKI et ses collaborateurs avaient montré que la souche TM, type LANSING, pouvait être modifiée par des passages sur le cotton-rat. Cette souche adaptée au sigmodon et ayant perdu son action neurotrophe pour le singe, a été essayée par voie orale, d'abord sur des volontaires au nombre de 21 qui tous présentèrent les signes sérologiques d'une immunité c'est-à-dire un taux d'anticorps significatif - contre le type LANSING; puis sur 61 enfants débiles mentaux, avec élévation du titre des anticorps dans la plupart des cas.

Ces essais étant faits à une trop petite échelle, sont insuffisants pour permettre une conclusion quant à leur efficacité pratique.

CABASSO utilise la même souche que KOPROWSKI mais après adaptation à l'embryon de poulet.

- 2°) ESSAIS FRANCAIS AU MAROC

Encouragés par les résultats expérimentaux et à la suite de 2 cas de poliomyélite survenus en juillet 1950 dans une agglomération du Maroc, comprenant 3000 Européens et 15.000 Marocains, BLANC et MARTIN tentèrent un premier essai de prophylaxie. Le virus isolé est, après passage sur lapin, inoculé à 173 femmes et à 147 enfants de 2 à 12 ans vivant dans l'entourage immédiat du second cas, par voie intramusculaire. Aucune réaction, ni locale, ni générale ne fut enregistrée; il n'y eut d'autre part aucun cas de polio ni dans le groupe des "vaccinés", ni dans le restant de la population. Après un délai d'un an et demi, au cours duquel les auteurs ont conclu à l'inocuité du virus lapin introduit par voie parentérale, plusieurs essais furent réalisés en utilisant la voie digestive.

C'est ainsi que le 1er février 1952 des volontaires absorbèrent chacun entre 1.000.000 et 10.000.000 de doses minima infectants lapin. Dans les dix semaines qui suivirent, on ne nota aucune réaction clinique et au bout de ces dix semaines, chaque volontaire absorba de nouveau 10 g. de foie frais de lapin infecté.

Pour étudier la destinée du virus lapin, des échantillons de selles furent prélevés avant

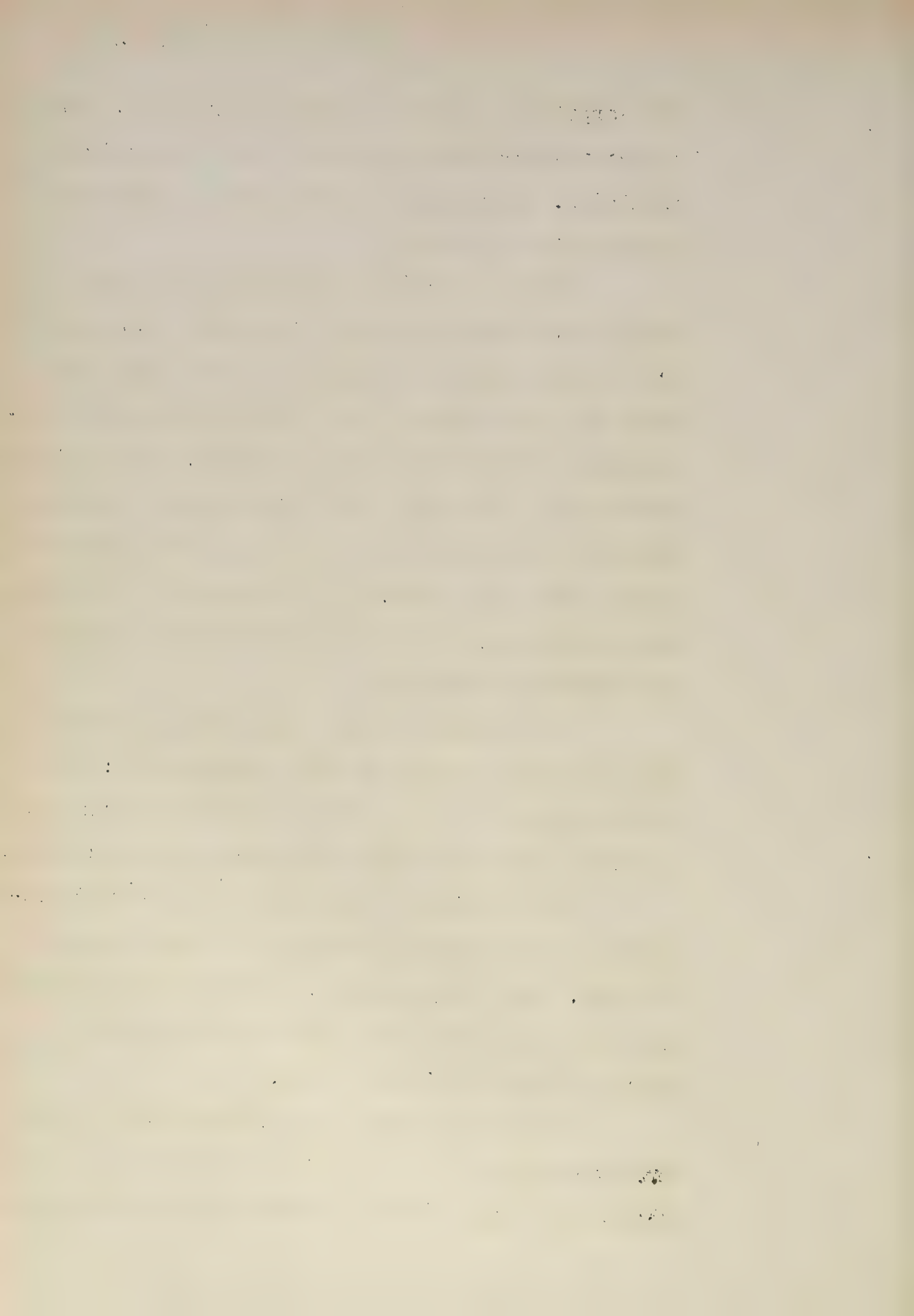
l'absorption du vaccin et fréquemment après. Avant le 1er février 1952 les selles des 3 volontaires examinées, séparément, ne contenaient aucun virus transmissible au lapin.

Deux volontaires ont éliminé le virus lapin avec certitude pendant 15 jours et le 3ème l'a éliminé pendant 92 jours. La réabsorption de virus 45 jours après la 1ère ingestion par les 3 volontaires semble avoir été sans effet, ce qui démontrerait que l'immunité vis à vis du virus lapin se poursuit au delà de la période où le virus peut être décelé dans les selles. Ces observations sont conformes du reste aux faits constatés chez le chimpanzé par MELNICK et LEDINKO.

Une deuxième série d'expériences fut réalisée sur deux groupes de deux volontaires : dans le 1er groupe le virus a été retrouvé dans les selles le 23ème jour et le 11ème jour dans celles du second.

Une troisième expérience fut effectuée ensuite sur 6 volontaires répartis en trois groupes de deux. Dans deux groupes, le virus était présent dans les selles 92 jours après l'absorption et dans le 3ème jusqu'à 106 jours.

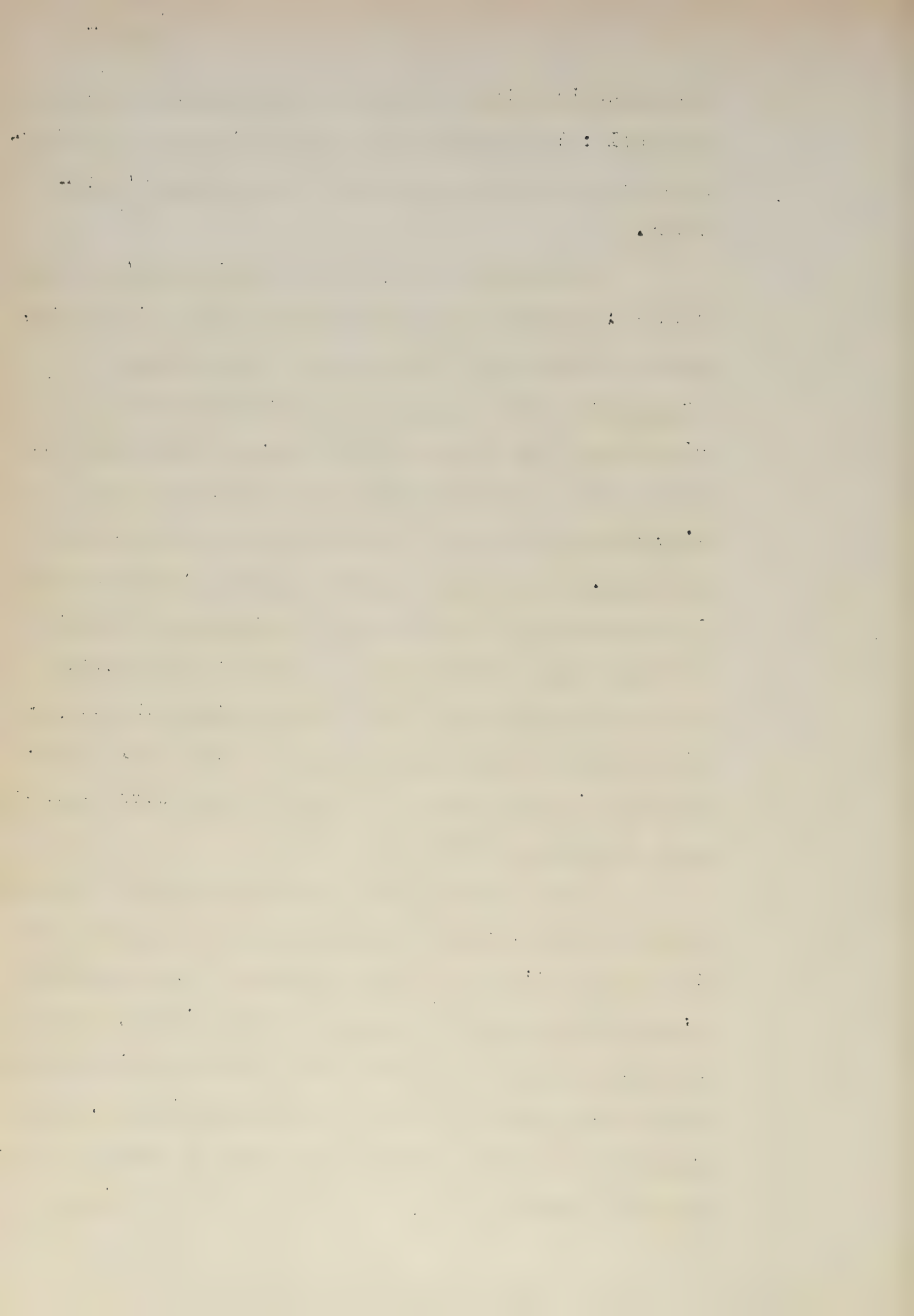
Tous ces essais sans préjuger de la valeur prophylactique de la méthode, attestaient cependant l'innocuité pour l'homme du virus lapin et son com-



portement identique à celui du virus poliomyelitique habituel : la multiplication dans l'intestin de l'homme et le pouvoir de provoquer la formation d'anticorps.

Forts des deux qualités exigibles d'un vaccin vivant : innocuité et multiplication dans l'intestin, BLANC et MARTIN ont voulu étendre leur méthode de prophylaxie à des sujets en danger d'infection, et c'est ainsi que le 1er essai de grande envergure fut tenté dans l'ancienne Médina de Casablanca après l'écllosion de 5 cas de poliomyélite en l'espace de 10 jours. 1.618 enfants judicieusement recrutés dans le voisinage immédiat des cas signalés absorbèrent le virus lapin. L'absorption ne fut suivie d'aucune réaction et parmi ces 1.618 enfants aucun cas de poliomyélite ne fut signalé. Dans le reste de la population, l'incidence de la maladie n'a pu être précisée pour des raisons diverses.

Par la suite, dans le courant du mois de mars 1953, ont été vaccinés 1.006 enfants (894 garçons et 112 filles) d'un orphelinat musulman et 1882 enfants d'une école mixte (958 garçons et 924 filles). Toutes les mesures utiles étaient prises pour pouvoir déceler le moindre incident, qui ne fut jamais signalé. Aucun cas de poliomyélite ne fut enregistré ni dans l'entourage des premiers cas, ni dans le quartier voisin



parmi les non vaccinés.

Un autre essai a été effectué dans le quartier de M.M'sick "bidenville" de Casablanca, où un cas de poliomyélite mortel et un cas douteux furent signalés. Seuls les enfants - 925 présentés par leurs parents reçurent le vaccin, et au total, du 23 février 1953 au 31 mars : 5.699 enfants absorbèrent le virus-lapin. Les mêmes remarques faites au sujet du premier essai sont encore valables.

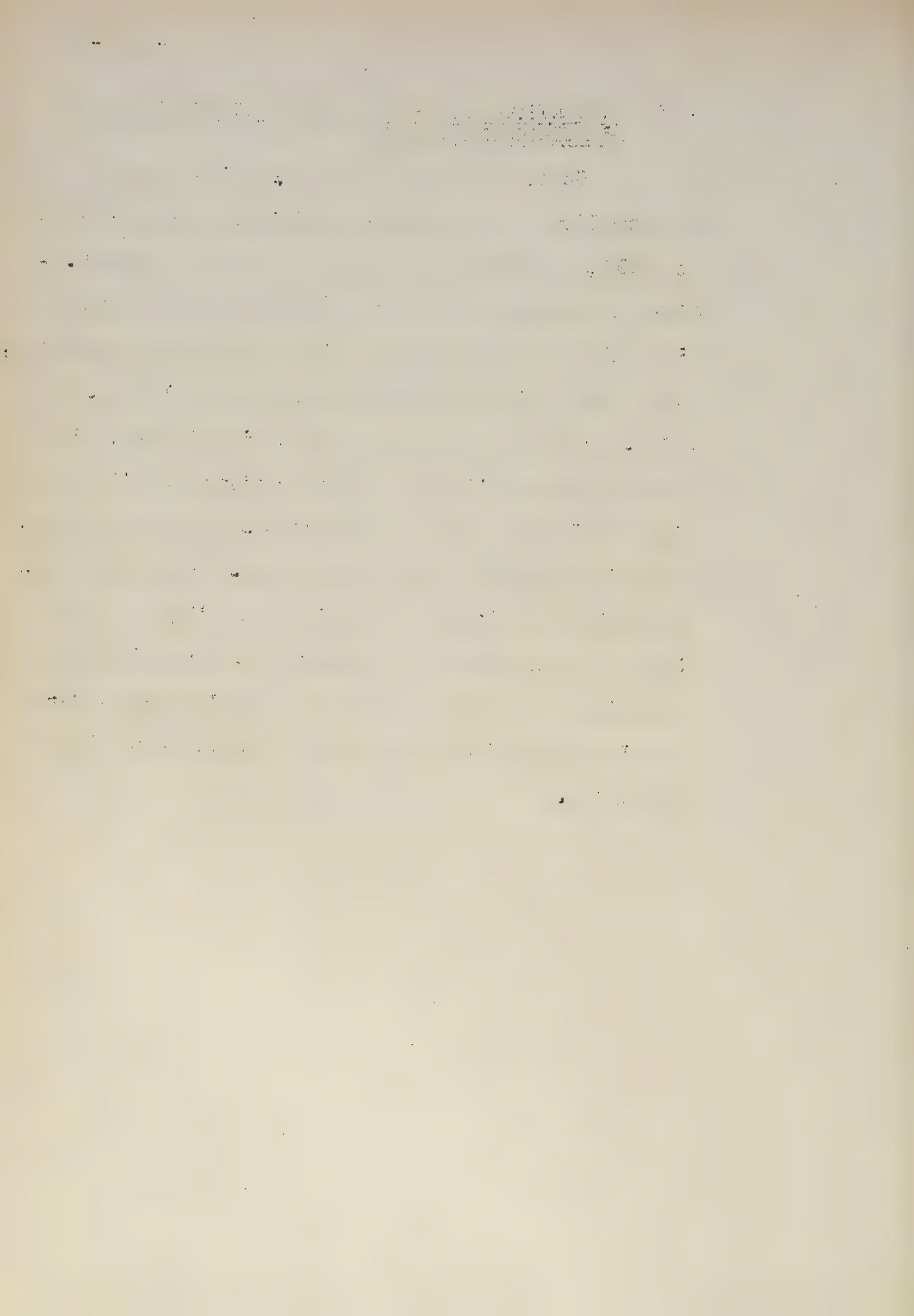
Le troisième essai fut pratiqué deux mois plus tard à Khourigba. Dans cette localité épargnée par la poliomyélite depuis 20 ans, deux enfants de un an et un de 17 mois furent atteints en l'espace d'une semaine. Le 22 Mai 1953, c'est-à-dire dix jours parès la déclaration du deuxième cas, 2.832 enfants dont environ 1.000 européens - dont l'âge variait entre un mois et 17 ans, absorbèrent du virus lapin. Un cas de poliomyélite a été diagnostiqué 9 jours après la vaccination chez un enfant de 8 mois. Ceci a été attribué par les auteurs au fait que le virus vaccin ne saurait se substituer au virus des rues, si pendant la vaccination l'individu était déjà porteur de virus.

En juillet 1953, 852 personnes ont reçu le virus lapin par voie buccale et au total, à notre connaissance, les premiers essais de prophy-

laxie effectués par BLANC et MARTIN ont porté sur plus de 10.000 personnes, en grande majorité des enfants en milieu infecté. Ce chiffre est bien entendu insuffisant pour permettre un jugement sur l'efficacité de la méthode qu'il est pourtant légitime de poursuivre.

- 3°) PREVENTION PAR VIRUS VIVANT ACTIF ET APPORT
D'ANTICORPS PASSIFS

Cette méthode a été conçue à la suite des premières observations expérimentales de FLEXNER et LEWIS, de RHODES et CLARK de HAMMON et BODIAN. - Bien que séduisante à cause de son analogie avec l'immunisation acquise dans les conditions naturelles, elle paraît difficilement applicable à l'homme. En effet, inefficace s'il y a excès d'anticorps, elle est dangereuse s'il y a excès de virus ou s'il y a dissociation du mélange neutralisé, anticorps-virus, une fois introduit dans l'organisme. Par définition, un vaccin doit être inoffensif pour l'homme et il n'est pas concevable de prendre pour une méthode de vaccination un risque supérieur ou même égal à celui d'une immunisation acquise dans les conditions naturelles.



IV

ESSAI D'INTERPRETATION DES RESULTATS

Tous ces essais de prévention par la vaccination paraissent tout à fait dignes d'intérêt et riches de promesses. Si à la lumière des premiers résultats, certes peu nombreux pour pouvoir tirer une conclusion valable, la preuve de l'inocuité des vaccins de SALK d'une part et de BLANC et MARTIN d'autre part, peut paraître établie, celle de l'efficacité l'est beaucoup moins.

Pour mieux comprendre la difficulté d'apprécier l'efficacité d'une méthode de vaccination contre une maladie aussi polymorphe que la poliomyélite, il est nécessaire de rappeler les remarques enseignées depuis longtemps déjà par le Pr. JOANNON, et valables pour beaucoup d'infections :

"Les conflits possibles entre l'organisme et les germes pathogènes d'une certaine espèce peuvent être schématiquement ramenés à quatre formes : deux formes légères et deux formes lourdes, étant entendu qu'entre ces jalons, des formes de transition existeront en nombre presque illimité.

"Les formes légères de l'infection sont

la forme inapparente ou infraclinique et la forme anonyme; la lère rigoureusement occulte, ne peut être mise en évidence que par des investigations biologiques; la seconde est en général anodine, altérant à peine la santé par des troubles d'une telle banalité que l'identité de l'agresseur ne peut être soupçonnée, troubles vraiment "insignifiants"

"Les formes lourdes de l'infection sont la forme fruste, cliniquement soupçnable, et la forme typique.

Bien qu'atténuée ou incomplète par rapport à celle de la forme typique, la symptomatologie de la forme fruste cliniquement soupçnable empêche le germe agresseur de conserver l'anonymat.

"La plupart des formes légères sont bénignes" ...et "les chercheurs modernes ont su démontrer par des preuves bactériologiques et immunologiques la réalité et la fréquence des formes légères". Notons que ces remarques énoncées bien avant les connaissances actuelles sur la biologie du virus et l'immunologie de la poliomyélite sont particulièrement illustrées par les divers aspects de l'infection poliomyelitique qui existe réellement beaucoup plus sous des formes inapparentes, anonymes ou frustes que sous des formes typiques.

"Dans l'ensemble de la population et à

longueur de temps voulu, les formes légères de l'infection sont les plus nombreuses". En ce qui concerne la maladie de HEINE-MEDIN, il y aurait selon MM. BOYER et LEPINE un cas de "poliomyélite-infection" pour mille cas de "poliomyélite maladie". Les mêmes auteurs font remarquer qu'il est "impossible de comprendre l'épidémiologie de la poliomyélite sans chercher à connaître...le niveau d'immunité qui peut être déterminé par des infections inapparentes". Et l'on peut se demander quand on veut juger de l'efficacité d'un vaccin, -après avoir remarqué une fois de plus qu'un dénombrement limité uniquement aux cas paralytiques risque de donner une image fausse de l'évolution épidémiologique - si l'immunité établie n'est pas due à des surinfections successives et dans certains pays d'Outre-Mer surtout, aux phénomènes "d'Hermanisation". Par ailleurs P. LEPINE distingue dans cette immunité poliomyélitique "une immunité générale anti-infectieuse provoquant l'apparition des anticorps et une immunité locale du nevraxe dont le réchissement entraîne des localisations paralytiques". P. LEPINE pense encore que "les anticorps indiquent une résistance de l'organisme à une infection latente et que les localisations nerveuses apparaissent chez les enfants pour lesquels les anticorps n'apparaissent pas ou n'apparaissent qu'en quantité

insuffisante".

Jusqu'ici, les divers essais de vaccination n'ont pas permis de préciser les quantités de virus-vaccin nécessaires pour faire apparaître un taux d'anticorps optimum pour pouvoir résister efficacement - et pendant combien de temps - à l'infection poliomyelitique. On voit que de gros problèmes surtout quantitatifs restent encore à résoudre.

V

LA VACCINATION PROBLEME D'AVENIR .

La poliomyélite est un fléau dramatique. "Il semble bien, a écrit Mr.DEPARIS, qu'avec le virus poliomyelitique un jour ou l'autre pour chaque individu, le combat sera impossible à éviter. Encore faut-il s'efforcer de lutter dans les conditions les meilleures possibles pour être en droit d'espérer le succès..."

Si prometteurs que soient les résultats, les techniques de vaccination contre la poliomyélite n'en sont encore qu'au stade d'essai. Le corps médical ne dispose pas encore de vaccins, contre la maladie de HEINE-MEDIN, de valeur indiscutable pour un usage général. Il est par contre souhaitable, et cela semble même nécessaire, de poursuivre avec toute la rigueur scientifique voulue l'étude des méthodes de vaccination.

La vaccination collective contre la poliomyélite ne pourra être appliquée à l'usage général que le jour où l'on sera suffisamment renseigné aussi bien sur l'innocuité et l'efficacité indiscu-

table des vaccins que sur le degré et la durée de l'immunité.

°
° °

Les mesures générales d'hygiène et de prophylaxie sont toujours de rigueur car "la sagesse est de ne pas aller au devant de la contamination et de s'efforcer si elle est menaçante, de suivre les règles d'une hygiène rigoureuse, sans tout en attendre."

Dans un récent rapport le Comité d'Experts de l'O.M.S. après avoir formulé des réserves sur l'emploi massif des gamma-globulines en cas d'épidémie, suggère pourtant leur emploi dans certains cas particuliers : avant l'intervention sur les amygdales, chez les malades hospitalisés, chez les personnes ayant été en contact avec des cas paralytiques, dans les écoles maternelles quelquefois et chez des femmes enceintes vers la fin de la grossesse. Ce même rapport présente une série de "recommandations pratiques" destinées tant aux organismes sanitaires qu'à la population.

Il conseille notamment :

- des mesures d'isolement et de quarantaine aux premiers cas paralytiques survenant dans

une collectivité.

- d'éviter les opérations sur les amygdales et les végétations pendant l'épidémie.

- le repos physique d'une semaine pour tous individus suspects de poliomyélite. - A ce sujet, il faut "insister sur le fait que le dépistage des formes atténuées de la poliomyélite joue un rôle essentiel dans sa prophylaxie, le diagnostic précoce des formes normales présente également le plus grand intérêt puisqu'il permet de réaliser un isolement rapide du malade".

"Les symptômes les plus fréquemment observés pendant la période d'invasion de la poliomyélite sont : la céphalée, les vomissements, la fièvre, les douleurs, spécialement la douleur du dos à type de lumbago, les douleurs à l'extension de membres inférieurs (signe de LASEGUE), les signes méningés et souvent les signes urinaires (rétention d'urine). La ponction lombaire confirmera le diagnostic" (Bulletin de l'Ordre des Médecins Septembre 1950).

- aux individus en contact étroit avec des cas de poliomyélite de restreindre au minimum leur activité pendant une période de 5 à 21 jours après avoir été exposés à l'infection. Toute fatigue, y compris les voyages, doit être évitée.

D'autre part, ce même Comité considère que

la vaccination contre la diphtérie et la coqueluche peut continuer de façon normale pendant "la saison" de la poliomyélite mais non en temps d'épidémie, surtout si on emploie un vaccin combiné. Il conseille d'éviter également l'emploi massif d'injections intramusculaires de caractère irritant, par exemple de métaux lourds et de composés arsenicaux organiques.

Enfin, en temps d'épidémie, le public devrait prendre les précautions suivantes :

- 1°) se laver les mains avant les repas et après avoir été aux toilettes,

- 2°) garder tous les aliments à l'abri des mouches, et laver consciencieusement tous les aliments crus tels que légumes et fruits.

- 3°) éviter tout contact (serrer la main, employer des ustensiles communs, des serviettes, etc....) avec les membres d'une famille où il y a eu un cas de poliomyélite dans les trois semaines précédentes.

- 4°) traiter toute maladie fébrile avec prudence. Il est recommandé de garder le lit ou tout au moins d'éviter toute fatigue physique pendant une semaine.

- 5°) éviter le surmenage.

- 6°) les mouvements de la population vers des localités ou hors des localités où la

poliomyélite s'est déclarée, doivent être déconseillés.

- 7°) il n'est pas nécessaire de fermer les écoles, ni d'interdire les réunions publiques; les piscines dont l'eau est suffisamment chlorée n'ont pas à être fermées mais ne devraient pas être surpeuplées. Les piscines dont l'eau n'est pas chlorée doivent être fermées.

- CONCLUSIONS -

Le fléau de la poliomyélite devient de plus en plus inquiétant en raison de son extension progressive dans le monde.

Les mesures d'hygiène générale applicables à d'autres maladies infectieuses n'ont pas contre elle une efficacité suffisante.

Des essais récents de vaccination préventive font naître une espérance qui ne sera peut-être pas déçue.

Vu, le Doyen

BINET

Vu, le Président de Thèse

JOANNON

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

SARRAILH

- BIBLIOGRAPHIE -

Nous ne donnons ici que quelques publications récentes. Les recherches bibliographiques ont été faites dans le Bulletin de l'Institut Pasteur de 1947 à 1954, au Centre International de l'Enfance (Château de Longchamp), au Ministère de la Santé Publique.

Pour plus ample bibliographie, il y a lieu de se reporter aux Bulletins mensuels de "Polio-myelitis current littérature" J.B. Lippincott, éditeur, (120 Broadway New York).

- Active immunization against polio by Salk's method The British j.of Phy.Médi. 1953 ,16 n°12 p.261-262

- Armstrong (C) Cotton-rats and white mice in polio-myelitis research Am.Jour. Public Health 1941 - 31 pp.228-232

-BARSKI (G) et LEPINE (P) Micromethode et seroneutralisation de la poliomyélite - Emploi de cultures cellulaires sur plaques moulées de matière plastique. in Ann. Inst. Pasteur 1954, 86, pp.693-701.

-BARSKI et collaborateurs -Conditions de persistance du virus polio dans le suc gastrique humain - Ann. Inst. Pasteur 1954.

- BLANC (G) et MARTIN (L.A.) - Réceptivité du lapin au virus de la polio épidémique - Cr. Acad. Sciences Juillet 1948 227 pp.242-243.

-Conservation du virus poliomyelitique chez le Merion (Meriones Shawi) C.R. Acad. Sciences 1950
230 pp. 1545-1546

-Inocuité pour l'homme du virus poliomyelitique fixé au lapin. Hypothèses sur le pouvoir protecteur d'un tel virus . (Bulletin Acad. Nat. Méd. 1952, 136 pp. 655-663

-Revue d'hygiène et de Médecine Sociale n° 7 -1953

-BODIAN (D.) - Experimental studies on passive immunization against poliomyelitis II - The prophylactic effect of human gamma globulin on paralytic poliomyelitis in cinomologus monkeys after virus feeding. Am.jour: Hygien. Juillet 1952, 56 p.78

- -BODIAN (D.) MORGAN et HOWE - Differenciation of types poliomyelitis viruses . Am J.of Hygien. 1949 p.234.

-BODIAN - Experimental studies on passive immunization against poliomyelitis. I Protection with human gamma globulin against intra muscular inoculation, and combined passive and active immunization. - Am. Jour. of hygien. 1951 , 54 n°1 pp.L23-143.

-CASALS(J) et OLITSKY(P.K.) A complement fixation test for poliomyelitis virus. in° Proc. Soc. exp. Bio. Méd. 1950, 75 pp.315318

-COX - Active Immunization against polio. Bul. of the New York Acad. of Méd. 1953 29 n°12 p.943-960.

- CADENAT (H) - L'essor de la poliomyélite dans le monde - Thèse Paris 1954 n° 330.

- DANIEL (A) - Constatation d'un décalage progressif vers une période avancée de l'existence humaine de l'âge moyen de la maladie de HEINE-MEDIN clinique dans les pays de haute civilisation économique-sanitaire. Ann. Hygiène 1951 29 pp.161-181.

-DEPARIS (M) - Données récentes sur l'épidémiologie de la poliomyélite. - Revue du Praticien 21-4-53 pp.827-829.

- DEPARIS (M) Acquisitions récentes sur la poliomyélite - An. de Méd. Prév. et Sociale Août 1953 11-12.

- DEPARIS - Etude sur l'épidémiologie de la poliomyélite - Masson éd. 1953.

- ENDERS, ROBBINS et WELLER - Science 1949, 109 85 Jour. immunol. 1952 69 p.639-694 .

-GASTINEL (P) - Précis de Bactériologie - Masson 1949.

- GEBHARDT, BACHTHOLD, WODDIE - Am.J. of Hygien. 1951 54 pP.211-215.

- H.A.HOWE - Antibody reponse of chimpanzées and human beings to formalin-inactivated trivalent poliomyelitis vaccine Am.J. of. Hyg. 19 52 56 pp.255-286.

-JOANNON - Remarques sur les formes lourdes et les formes légères de l'infection - Ann. Hygiène Mai, Juin 1943 76 Sept.Oct. 1943 129

- JOANNON et DEPARIS - Epidémiologie de l'infection poliomyelitique et recherches sérologiques systématiques. Paris Médical Août 1949 - 361-362.

- KLING - Considérations sur l'épidémiologie de la poliomyélite - Bullet. in Hyg'. pub. 1931 23 pp.1228-1233.

- KLING, LEVADITI et LEPINE - La pénétration du virus poliomyelitique à travers la muqueuse du tube digestif chez le singe et sa conservation dans l'eau. Bul. Acad. Méd. 1929 (102) pp.158-168

- Nouvelles recherches expérimentales sur la transmission de la polio par voie digestive - Action du chlore sur le virus poliomyelitique ; Ibid. 1931 - 105 pp. 190-205.

- KOPROWSKI - Further studies on oral administration of living poliomyelitis virus to human subjects Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 1953 82 pp.277-280.

-KOPROWSKI, JERVIS et NORTON : Immun reponses in human volunteers upon oral administration of rodent adapted strain of poliomyelitis virus , Am. Jour. Hyg. 1952 55 pp.108-126.

- LEAROYD - Prevention of Polio the Lancet 1953- 2 21 novembre. p.1099.

- LEPINE - Les conceptions nouvelles du virus de la poliomyélite C.R. Soc. de Biologie 1953 147 pp.1323-1331.

- LEPINE, BARSKI, ENDO et BLUSSON - Identification et typage antigénique de 50 souches de poliomyélite isolées en France et dans l'Union Française. In. Bul. Acad. Nat. Méd. 1954 138 pp.50-52.

- LEPINE et BOYER - Epidémiologie de la poliomyélite - Rapport au 31^e Congrès d'Hygiène , Paris 1951 (Document consulté au Ministère de la Santé Publique).

- LEVADITI - La poliomyélite ou maladie de HEINE-MEDIN - Biologie Médicale 1952 41 pp. 89 - 128

- LEVADITI, HORNUS et LEPINE - Les ultra-virus des maladies humaines - Tome I , Masson 1948.

- LEVADITI et LEPINE - Les ultra-virus - tome I.

- J.L.MELNICK - Differences in the degree of infectiousness of two related strains of poliomyelitis virus following their oral administration to monkeys. J immuno. 1951 t.67 p.219-224.

- MELNICK et LEDINKO - Immunity following oral administration of polio-virus to monkeys (Ibid. 77 p.213-217).

- MILZER - Immunization studies in human subjects of trivalent tissue culture polio vaccine inactivated by ultraviolet irradiation. Am. J. of. pub. Health 1954. 49 n° 1 Janv. pp.26-33.

- MOLLARET - Le démemberement de la poliomyélite Presse Méd. 7 et 28 oct. 1950, 4 et 11 nov. 1950.

- MORGAN - Differentiation of type of P-virus by reciprocal vaccination immunity experiments. Am. j. Hyg. 1949 49, pp. 225-234.

- O.M.S. - Programme mondial de recherches sur la polio in Gazette des Hopitaux 1954 t.127 - pp.77-78.

- PAVILANIS - L'immunisation contre la poliomyélite et son avenir - Union Médicale du Canada 1953 82 n° 12 décembre pp.1340-1348.

- PRESSE MEDICALE - février 1953 - 66 - 166
Conférence internationale de la Poliomyélite
Copenhague 1951.

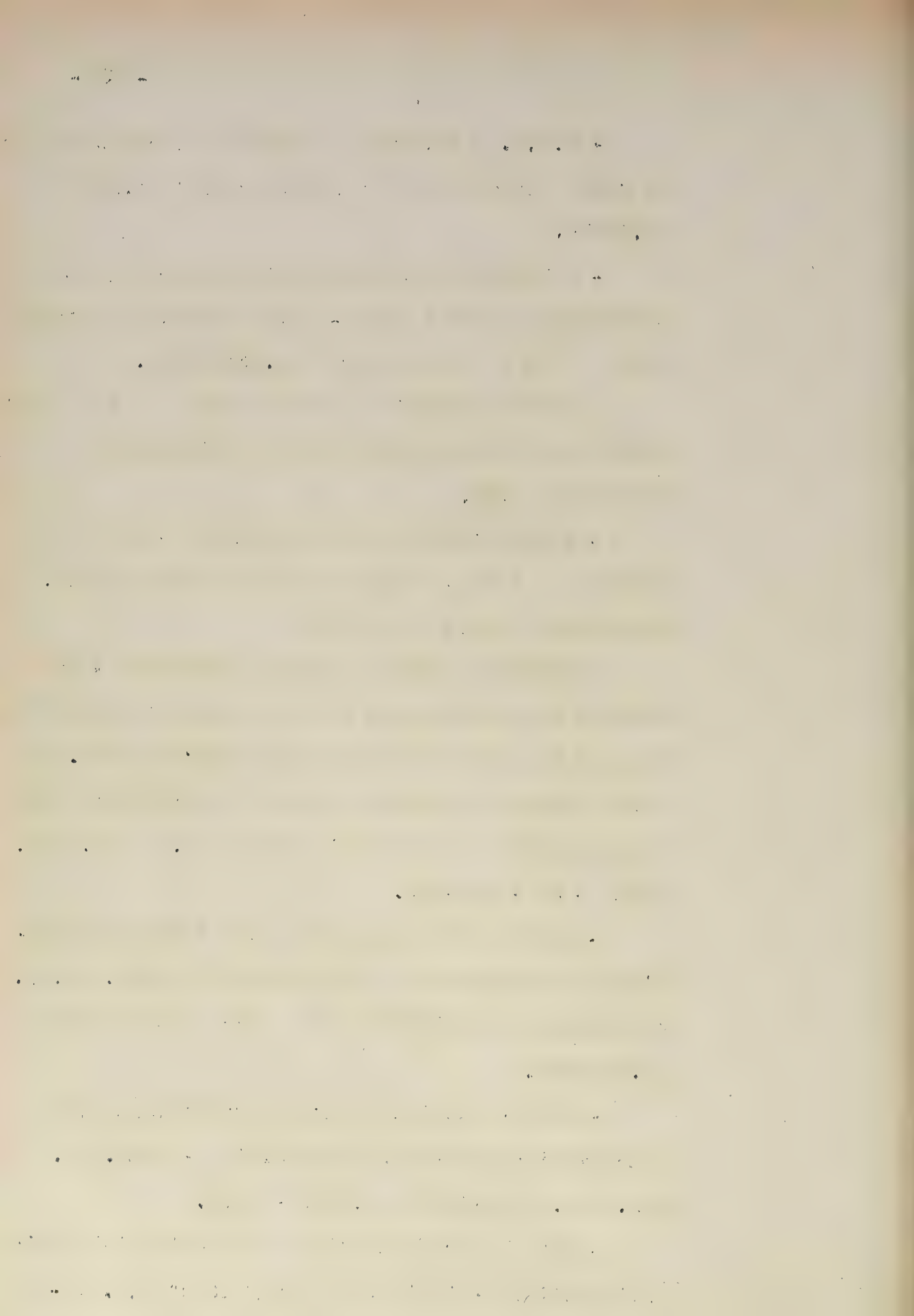
- REVUE D'HYGIENE et de MEDECINE SOCIALE
1953 -5 - 494 - Symposium de la poliomyélite.
Copenhague 25-26 - 4 - 1953

- ROBBINS, ENDERS et WELLER, FLORENTINO - Studies on the cultivation of Polio virus in tissue culture. I The direct isolation and sero-identif. of virus strains in tissue culture from patients with non paralytic and paralytic polio (Am. j. of. Hyg. 1951 - 34 - 286-293.

- SABIN - Present status and future possibilities of vaccine for the control of polio. Am. j. of diseases of children 1953 86 n° 3 septembre pp.301-310.

- SALK - Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis - Jour. Am. Méd. Ass. 1951-1953 pp.1081 - 1098.

- SALK - Recent studies on immunization against poliomyelitis - Pediatrics 1953 12 n° 5 pp.471-482



-SALK, BENNETT, LEWIS, YOUNGER - Résultats obtenus avec la méthode de neutralisation avec polio. antisera..... Am. j. of Hygien. 1951-1954 pp.216-242 - 255 - 267 268 - 274.

- SCHWERDT, DICK, HERRIOTT, HOWE - Immunization of cotton-rats with inactivated Lansing poliomyelitis virus. I Inactivation by chemical agents,

II Inactivation by physical methods.

Am. j. of Hyg. 1951-1953 pp.121-130 131-138

- SVEDMYR, ENDERS, HOLLOWAY - Complement fixation with the three types of poliomyelitis virus propagated in tissue culture. Am. j. Hyg. 1953 t.57 p.60-70.

-SYVERTON, SVHERER et BUTORAC - Propagation of poliomyelitis virus in cultures on monkey and testicular tissues, in Proc. Soc. exp. Biol. Méd. 1951 77 p.23-28.

- Techniques hospitalières n° 105 juin 1954

- THIEFFRY - La poliomyélite - Flammarion 1950

- THIEFFRY - Acquisitions récentes sur le traitement de la poliomyélite aiguë - 1179 (acquisitions médicales récentes 1952).

- VERLINDE et KLARENBECK - Studies on immunity in poliomyelitis Homologous immunity produced with U.V. irradiated adsorbate vaccine - Arc. Ges. Virus 1902-1953 t/5 pp.27-34.

